



Predictors of Neurodevelopmental Outcomes in Newborns Undergoing Hypothermia Therapy

Min-Kyo Chun¹, Hyun-Jung Sung¹, Joo-Hyung Park¹, Gye-Yeon Lim², and So-Young Kim¹

Departments of ¹Pediatrics and ²Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to identify the early predictors of neurodevelopmental outcomes in infants undergoing therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy.

Methods: The medical records of 24 neonates who underwent hypothermia therapy for hypoxic ischemic encephalopathy at the neonatal intensive care unit of Yeouido St. Mary's Hospital of the Catholic University of Korea between August 2013 and May 2016 were reviewed. Patients were divided into two groups according to their neurological outcome at the age of 18 to 24 months: a normal group (n=14), which included patients with normal neurological function, and an abnormal group (n=10), which included patients with neurological deficits. The clinical characteristics, clinical outcomes, and laboratory findings before and after hypothermia treatment were compared between the groups.

Results: There were no significant differences in the demographic characteristics between the two groups. With regard to clinical outcomes, only brain magnetic resonance imaging (MRI) findings showed significant differences between the normal and abnormal groups (21.4% vs. 100.0%, $P<0.001$). With regard to laboratory findings, there were significant differences in the white blood cell (WBC) count after hypothermia treatment between the normal and abnormal groups (9.78 ± 3.52 vs. 14.90 ± 3.48 , $P=0.003$). However, logistic regression analysis showed that the WBC count was not an independent risk factor for abnormal neurodevelopment ($P>0.05$).

Conclusion: The presence of abnormal lesions on MRI was the most useful predictor of poor neurodevelopmental outcome in infants treated with therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia.

Key Words: Newborn; Hypoxia-ischemia, brain; Hypothermia treatment ; Magnetic resonance imaging; Treatment outcome; Risk factors

서론

저체온치료법은 대규모 다기관 무작위 대조 임상시험에서 주산기 저산소증으로 인한 중등도

Received: 8 August 2018

Revised: 11 October 2018

Accepted: 13 November 2018

Correspondence to: So-Young Kim

Departments of Pediatrics, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 10 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07345, Korea

Tel: +82-2-3779-1043

Fax: +82-2-783-2589

E-mail: sykimped@catholic.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-3244-6061>

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혹은 중증의 저산소허혈뇌증이 있는 신생아의 사망률 및 생후 18개월 시기 중증장애의 발생빈도를 의미 있게 감소시키는 결과를 보임으로서 신생아 저산소허혈뇌증 치료방법 중 유일하게 입증된 효과적인 신경보호 치료법이다¹⁻⁴⁾. 이 치료법은 2010년 중등도 이상 저산소허혈뇌증 신생아를 위한 표준치료법으로 제안된 이후 국제적으로 사용되고 있으며 국내에는 2012년부터 도입되었다. 그러나 저체온 치료법의 개발 및 시행에도 불구하고 출생 시 중등도 이상의 저산소허혈뇌증을 가진 신생아들의 사망 또는 중대한 장애로의 이환율은 아직 높아 영, 유아기 신경 발달 장애와 사망의 가장 중요한 원인으로 남아있다^{3,5)}. 저체온치료법의 확산에 따라 출생 직후 저산소허혈뇌증으로 저체온치료를 받은 환아들을 대상으로 치료 효과를 확인하고 장기적인 신경학적 예후를 예측할 수 있는 객관적인 예후인자에 대한 필요성이 대두되고 있으며⁶⁻⁸⁾ 현재 혈액검사, 진폭통합뇌파검사(amplitude-integrated electroencephalography, aEEG) 등을 그 예후인자로 확인하고자 하는 연구들이 진행되고 있다. 초기 치료 과정 중의 신경 손상 정도나 신경 발달 장애를 예측할 수 있는 인자의 발견은, 특정 치료군에 대한 치료 계획과 보조 치료 일정 등에 대한 접근을 효율적으로 시행하는데 도움이 될 것이다⁹⁾.

본 연구자들은 저체온치료를 받았던 신생아들을 대상으로 분만 및 출생과 관련한 임상적 특성과 치료 과정 중의 임상증상, 치료 이전과 치료 이후의 혈액 및 생화학적 결과, 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)의 결과들 중 신경 발달 예후와 관련이 있는 인자가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

본 연구는 가톨릭의대 여의도성모병원 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다. 2013년8월부터 2016년 5월까지 가톨릭의대 여의도성모병원 신생아 집중치료센터에서 저산소허혈뇌증으로 입원하여 저체온치료를 받았던 신생아 29명 중 신경 발달 검사 이전 사망한 환자 3명과 추적 관찰이 안 된 2명을 제외하고 생후 18개월에서 24개월 시기 신경학적 검사 추적 관찰이 가능하였던 환자 24명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

대상아들은 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)의 전신 저체온치료 방법(whole body hypothermia protocol)⁴⁾에 따라 재태주령 36주 이상, 출생체중 1,800 g 이상 환아들 중, 대사성산증, 낮은 아프가점수, 신경학적 점진상 중등도 이상의 저산소허혈뇌증으로 판정된 경우, 생후 6시간 이내에 저온의 전신 매트를 이용하여 신생아의 중심 체온을 33.5°C로 낮추어 72시간 유지시키는 저체온치료를 시행하였다. 각 대상아들의 재태기간, 출생체중, 성별, 신생아 저산소허혈뇌증 중증도, 분만 방법, 산모의 나이, 분만 중 태아의 뇌 손상을 유발할 수 있는 주요 위험 사건,

양수의 태변 유무, 출생 후 저체온치료 시작까지 시간, 계면활성제 투여, 저체온치료 중 최저 혈압, 최저 맥박수, 승압제 투여, 스테로이드 투여, 기흉, 폐출혈, 지속성 폐동맥 고혈압증, 경련, 뇌파검사(electroencephalography, EEG) 결과, 그 외에 주산기 또는 분만과 연관된 주요 요인 등을 분석하였다. 혈액학적 검사는 치료 시작 이전과 치료 완료 이후의 혈액학, 혈액 가스, 혈액 화학, 출혈 요인 등의 결과를 비교 분석하였다. 모든 대상아들은 생후 7-14일에 뇌 MRI로 고식적 영상과 확산 강조 영상을 함께 찍었다. 촬영된 영상은 한 명의 소아영상의학과 전문의에 의하여 판독되었다.

뇌신경 발달 평가는 교정 연령 18-24개월 시행한 한국 영유아발달선별검사(Korean Developmental Screening Test for infants and children, K-DST), Bayley 영아발달검사-II (Bayley Scales of Infant Development, BSID-II), 혹은 소아재활의학과 전문의에 의한 신경학적 검사들 중 각 대상아들에게 시행된 검사에 따라 기준을 정하여 평가하였다. K-DST는 출생 후 4개월마다 시기에 맞는 K-DST를 시행하였으며 전원 소아재활의학과 전문의의 추적 관찰을 시행하였다. K-DST는 영유아의 5가지 발달 영역(의사소통, 대근육 운동, 소근육 운동, 문제 해결, 개인-사회성)에 대한 부모의 답변을 받아 발달 영역별로 각 6가지 문항의 점수를 합산하여, 주어진 월령별 절선 점수와 비교하였다. 한 개 이상의 발달 영역에서 절선 점수보다 낮은 점수를 얻은 경우 '발달 지연 의심'이라고 판정을 내린 후 재활의학과에 의뢰하였다. BSID-II를 교정 연령 18-24개월 시행한 경우 지능 발달 지수(mental developmental index)가 70 미만 또는 운동 발달 지수(psychomotor developmental index)가 70 미만이면 의미 있는 발달 지연이 있는 것으로 진단하였다. 소아신경 담당 전문의와 재활의학과 전문의에 의해 신경학적 검사를 시행하여 사지 중 어느 하나가 비 진행적인 경직성(spastic) 또는 근 이상성(dystonic) 근육 수축, 또는 자세 유지 장애 및 운동 장애가 있는 경우 뇌성마비로 진단하였다. 모든 대상아는 퇴원 전 뇌간유발반응 청력검사(brain evoked response audiometry)를 시행하고 이상이 있는 경우에는 생후 6개월까지 2-3회 추가로 실시 후, 지속적인 이상이 있을 때 감각신경성 난청으로 진단하였다. 시각 발달은 시각 교정을 한 상태에서 더 좋은 쪽 시력이 20/200 이하인 심각한 시각 장애가 있는 것으로 정의하였다. 발달 지연, 뇌성마비와 감각신경성 난청, 시각장애 중 하나 이상 있으면 나쁜 뇌신경 발달(poor neurodevelopmental outcome)을 가지는 것으로 정의하였다.

1. 통계 분석

통계 분석은 SPSS version 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA) 통계 프로그램을 이용하였다. 대상아의 뇌신경 발달 평가 소견 상 정상 그룹과 비정상 그룹으로 나누어 Student *t*-test, chi-square test, Fisher's exact test로 비교 분석하였다. 비정상 MRI 소견을 뇌 손상 형태에 따라 분류하고 이 분류에 따른 뇌신경 발달 예후의 차이를 분석하였

다. 통계적 유의 수준은 $P < 0.05$ 로 하였다.

결과

1. 일반적 특성 비교

저체온치료를 받고 교정 연령 18-24개월에 신경 발달검사를 시행한 대상아 24명 중 정상 발달을 보인 그룹은 14명, 비정상 발달을 보인 그룹은 10명이었다. 양 군 간의 재태주령, 출생체중, 성별, 분만장소, 분만 방법, 분만 중 태아의 뇌 손상을 유발할 수 있는 주요 사건, 신생아 저산소허혈뇌증 중증도, 출생 후 저체온치료 시작 시간, 자궁 내 발육지연, 양수 내 태변, 계면활성제 투여 등에 양 군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 임상적 특성 비교

저체온치료 중 최저 평균혈압 및 최저 맥박 수, 승압제 투여군, 스테로이드 투여군에 양 군 간 차이가 없었으며 경련, 기흉, 폐출혈, 폐동맥 고혈압증, 비정상 뇌파 소견의 동반, 기계적 환기 치료를 받은 기간 및 입원기간 또한 양 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 2). 생후 7-14일 시행한 MRI 결과는 정상 발달군 14명 중 3명(21.4%)에서 비정상 발달군 10명 중 10명(100%)에서 비정상 소견을 보여 양 군 간 통계학적으로 유의한($P < 0.001$) 차이를 보였다(Table 2).

3. 치료 전과 치료 후 혈액검사 비교

저체온치료 시작 전 정상 발달군과 비정상 발달군의 혈액검사 시

행 시간은 각각 평균 3.11 ± 2.09 , 2.43 ± 1.74 시간으로 양 군 간 차이가 없었다. 치료 전 혈액의 PH, HCO_3 , Base deficit, Glucose, Creatinine, Calcium, AST, ALT, LDH, CPK, C-reactive protein (CRP), WBC, Hct, Platelet, PT, aPTT 모두 양 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 3). 치료 완료 후 양 군의 혈액검사 시행 시 나이 또한 유의한 차이가 없었다. 백혈구 수치는 저체온치료 이전에는 양 군 간 차이가 없었던 것에 비하여 치료 이후의 결과는 비정상 발달군이 정상군에 비하여 통계적으로 유의하게 높았다(14.22 ± 4.32 vs. 9.55 ± 3.41 , $P < 0.05$) (Table 3). 치료 이후의 다른 혈액검사들의 결과는 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 단일 변수 비교에서 의미가 있었던 백혈구 수치로 시행한 로지스틱 회귀분석 결과 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다($P > 0.05$).

4. 뇌 MRI 결과 비교

정상 발달군은 14명 중 3명만이 비정상 뇌 MRI의 소견을 보인 반면 비정상 발달군은 10명 모두 비정상 뇌 MRI의 소견을 보여 양 군 간 MRI 결과가 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다($P < 0.001$) (Table 2). MRI 소견을 분석해 보면 비정상 발달군은 10명 중 7명에서 뇌실질의 병변과 출혈이 동반되었으나, 3명의 영아는 실질 손상 없이 경막하출혈 소견만 보였다. 정상 발달군 중 2명은 출혈 소견 없이 뇌실질의 이상 소견만 보였고 1명이 경막하출혈 소견을 보였다(Table 4).

고찰

저체온치료는 저산소허혈뇌증에 이환된 만삭 신생아의 신경 발

Table 1. Clinical Characteristics of Neonates Who Showed Normal vs. Abnormal Development

Variable	Normal (n=14)	Abnormal (n=10)	P-value
GA (wk)	39.3±1.5	39.4±1.3	0.923
Birth weight (g)	3,180±220.	3,180±510	0.984
Male sex	11 (78.6)	6 (60.0)	0.393
Delivery place Inborn	7 (50.0)	3 (30.0)	0.421
Mode of delivery vaginal	7 (50.0)	4 (40.0)	0.095
Maternal age (yr)	30.10±3.35	34.14±4.06	0.057
Presence of sentinel event, yes	9 (64.3)	5 (50.0)	0.678
Sarnat staging			0.240
Stage 2	12 (85.7)	8 (80.0)	
Stage 3	2 (14.3)	2 (20.0)	
Postnatal age at initiation (hr)	4.1±1.5	3.4±2.0	0.345
Intrauterine growth retardation	1 (7.14)	3 (30.0)	0.253
Meconium staining	8 (57.14)	2 (20.0)	0.197
Surfactant use, yes	8 (57.1)	4 (40.0)	0.680

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

Table 2. Clinical Outcomes of the Normal vs. Abnormal Groups

Variable	Normal (n=14)	Abnormal (n=10)	P-value
MBP (lowest, during hypothermia)	37.1±7.0	39.0±6.0	0.490
HR (lowest, during hypothermia)	81.1±14.0	77.6±10.0	0.491
Dopamine infusion, yes	9 (64.3)	6 (60.0)	1.000
Steroid therapy, yes	4 (28.6)	4 (40.0)	0.657
Neonatal seizure, yes	7 (50.0)	5 (50.0)	1.000
Pneumothorax, yes	4 (28.6)	2 (20.0)	0.631
Pulmonary hemorrhage, yes	1 (7.1)	0	1.000
Pulmonary hypertension, yes	2 (14.3)	2 (20.0)	0.578
Abnormal EEG	3 (21.4)	5 (50)	0.078
Brain MRI abnormal lesion	3 (21.4)	10 (100)	0.000
Length of mechanical ventilation (d)	10.4±6.8	7.4±3.8	0.178
Length of hospital stay (d)	24.4±9.3	19.7±5.6	0.140

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: MBP, mean arterial blood pressure; HR, heart rate; EEG, electroencephalography; MRI, magnetic resonance imaging.

Table 3. Laboratory Data of the Normal vs. Abnormal Groups

Variable	Before treatment			After treatment		
	Normal (n=14)	Abnormal (n=10)	P-value	Normal (n=14)	Abnormal (n=10)	P-value
Postnatal age (hr)	2.4±1.7	3.1±2.1	0.405	108.0±30.9	130.6±40.0	0.140
pH	7.27±0.14	7.32±0.12	0.416	7.37±0.05	7.44±0.11	0.134
HCO ₃ (mmol/L)	14.2±4.6	12.8±4.8	0.500	19.2±4.5	18.93±3.86	0.904
Base deficit (mmol/L)	11.5±5.1	11.7±5.8	0.918	5.3±3.8	4.1±2.8	0.427
Glucose (mg/dL)	103.4±54.5	126.6±67.8	0.375	149.5±104.7	143.8±109.4	0.901
Creatinine (mg/dL)	0.85±0.19	0.89±0.13	0.537	0.52±0.17	0.62±0.37	0.469
Calcium (mg/dL)	9.24±0.78	9.28±0.62	0.911	9.36±0.82	8.96±0.71	0.242
AST (U/L)	53.9±23.3	216.0±302.8	0.147	47.9±27.4	82.9±63.6	0.150
ALT (U/L)	14.6±4.8	59.4±101.7	0.223	19.1±14.9	56.0±100.9	0.306
LDH (IU/L)	1,083.1±573.1	2,303.2±2,307.2	0.156	1,237.8±584.6	2,014.8±1,520.2	0.175
CPK (U/L)	1,140.2±1,232.5	2,503.7±3,636.4	0.221	544.6±356.9	667.8±725.1	0.591
CRP (mg/L)	0.59±0.98	2.66±4.74	0.231	24.87±32.65	8.29±4.85	0.148
WBC (10 ³ /L)	13.62±59.88	23.81±78.95	0.082	9.55±3.41	14.22±4.32	0.009
Hematocrits (%)	47.25±10.12	50.54±2.74	0.354	40.81±4.85	40.16±5.42	0.767
Platelet (10 ⁹ /L)	237.21±76.13	232.78±53.47	0.881	112.71±54.86	133.22±37.77	0.339
PT (sec)	15.53±2.922	17.43±4.86	0.251	-	-	-
aPTT (sec)	54.49±14.96	58.10±18.50	0.612	-	-	-

Values are expressed as mean±standard deviation.

Abbreviations: HCO₃, bicarbonate; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; LDH, lactate dehydrogenase; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C-reactive protein; WBC, white blood cell; PT, partial thromboplastin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

Table 4. Cerebral Lesions Revealed by Magnetic Resonance Imaging

	Normal (n=14)	Abnormal (n=10)
Parenchymal lesion	2	7
BGT	0	2
WM	2	5
Hemorrhage	1	10
Subdural hematoma	1	5
Scattered white matter	0	3
Intraventricular	0	2
Parenchymal lesion only	2	0
Hemorrhagic lesion only	1	3

Cerebral magnetic resonance imaging in the second week revealed that all 10 infants (100%) in the abnormal group had abnormal lesions, whereas 11 of 14 infants (78.6%) in the normal group had normal lesions ($P<0.001$). In the normal group, three infants had abnormal lesions (two WM, one subdural). In the abnormal group, lesions in BGT were detected in two infants (20%) and in WM, in five infants (50%). In the abnormal group, hemorrhagic regions were observed in 10 of 10 infants, whereas subdural hematoma was observed in five infants (50%), scattered white matter hemorrhage was observed in three infants, and intraventricular hemorrhage was observed in two infants. Three infants in the abnormal group showed only hemorrhagic lesions.

Abbreviations: BGT, basal ganglia and thalamus; WM, white matter.

달장애를 최소화할 수 있는 가장 최신의 표준 치료법이다¹⁻⁴). 하지만 이러한 치료의 도입에도 불구하고 저산소허혈뇌증 신생아의 약 40%가 18개월 시기 신경 발달장애를 겪고 있으며, 이러한 장애가 학동기까지 지속되는 것으로 보고되고 있다³⁻⁵). 이러한 결과는 아직 저체온치료만으로는 신생아 저산소허혈뇌증의 온전한 치료방법이 아님을 의미하며, 저체온치료 이외에 추가적인 보완 치료에 대한 연구가 필요하다는 것을 보여주는 증거가 될 수 있다. 현재 신생아 저산소허혈뇌증에 대한 저체온치료는 손상의 원인, 정도, 시점 및 기간이 서로 다른 복합적으로 진행된 뇌증을 획일화된 기준으로 중등도 및 중증으로 구분해서 동일한 방법의 저체온치료를 적용하고 있다^{10,11}).

이는 태아기 손상 시점, 정도 및 유형과 이에 대한 태아의 적응 기전 및 적응 정도, 치료에 대한 반응 및 효과 등을 개별적으로 평가하기가 어렵기 때문이다. 만약 출생시점의 손상 정도를 평가할 수 있고, 치료 과정 중의 치료 효과에 대한 예측인자가 있다면 조금 더 개별적이고 그룹화된 치료 방침을 세우기가 용이할 것이다⁶⁻⁸).

신생아 저산소허혈뇌증은 출생 후 진단 시의 임상적 특성을 판단하는 Sarnat stage가 사망이나 신경학적 예후의 주요 지표로 사용되어 왔다¹²). 그러나 같은 중등도나 중증의 Sarnat기로 판정받은 신생아도 이후 신경학적 발달의 예후에 차이가 있으며 특히 명확한 치료 기준 하에 같은 방법으로 저체온치료를 받은 신생아들도 각각 예후가 다른 결과들을 볼 수 있다¹²⁻¹⁴). 저자들은 저체온치료를 받은 각 대

상아들의 재태기간, 출생체중, 성별, 분만 장소, 분만 방법, 분만 중 태아의 뇌 손상을 유발할 수 있는 주요 위험 사건, 신생아 저산소허혈뇌증 중증도, 출생 후 저체온치료 시작 시간, 계면활성제 투여 유무 등 출생 전, 후의 임상적 특성을 비교해 보았으나 정상 발달군과 비정상 발달군 간 각 항목별로 의미 있는 차이가 없었으며 이러한 결과는 다른 유사 연구들의 결과와도 특별한 차이를 보이지 않았다¹⁵⁻¹⁸⁾. 신생아 저산소허혈뇌증의 진단에 중요한 요소인 아프가 점수는 통계에서 제외하였는데 대상아 24명 중 14명(58.3%)이 외부 병원에서 전원 된 환아로 수치를 신뢰할 수 없었기 때문이다. 저체온 치료를 받는 과정의 신생아에게 유병률이 높은 증상은 저혈압, 혈액 응고장애, 저혈당, 감염, 동성서맥, 기타 부정맥 등으로 알려져 있으며 대변 흡인성폐렴, 폐출혈, 폐고혈압, 폐공기 누출, 폐렴, 후기 폐혈증, 신부전증, 괴사성 장염 등의 임상 질환이 동반되는 것으로 보고되고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 저자들은 치료 과정 중의 임상 증상, 동반 질환, 합병증 등이 신경학적인 예후에 관련이 있는지를 알아보기 위하여 저체온치료 중 최저 혈압, 최저 맥박수, 승압제 투여, 스테로이드 투여, 신생아 경련, 폐공기 누출, 폐출혈, 폐동맥 고혈압증 등의 빈도를 비교하여 보았으나 정상 발달군과 비정상 발달군 간 유의한 차이가 없었다. 기계적 환기 치료를 받은 기간 및 입원기간 또한 양군 간 유의한 차이가 없었다. 이들 동반 증상들 중 저체온으로 인한 증상은 동성서맥과 혈소판감소증 만이 알려져 있고²²⁾ 다른 질환들은 주로 저산소허혈뇌증을 일으킨 병인과 관련이 있는 것으로 알려져 있으나¹⁹⁻²²⁾ 저자들이 비교 분석한 증상들 중 특별히 신경 발달의 예후에 관련된 동반 증상은 확인되지 않았다. 다만 본 결과는 각 증상별 대상아 수가 적어 통계적으로 의미를 두기가 어려운 문제가 있다. 이후 대규모의 환아를 대상으로 한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 경련 증상은 저체온치료의 적용기준이 되는 중요한 징후로서 경련이 확인되면 중등도 이상의 뇌증으로 판단할 수 있다. 저체온치료 시 신생아 경련이 나쁜 예후의 예측인자가 될 수 있다는 보고가 있으나 연구마다 다른 결과를 보였으며²³⁻²⁶⁾ 본 연구에서는 EEG 및 aEEG의 연속 감시로 관찰한 경련의 발생이 뇌신경 발달의 예후에 유의한 차이가 없었다. 저산소허혈뇌증 신생아의 신경학적 중증도 및 예후를 예측할 수 있는 생화학적 예측 인자는 아직 확실하게 보고된 것이 없다²⁷⁻³⁰⁾. 저자들은 각 군의 저체온치료 이전과 3일간의 치료 이후의 혈액학, 혈액화학, 혈액가스, 혈액응고, C-반응성단백(C-reactive protein) 검사 상 양군 간의 차이가 있는지 알아보았다. 분석 결과 치료 이전의 각 혈액의 수치들은 모두 양군 간 유의한 차이가 없었으며 치료 완료 후 시행된 혈액 검사에서 백혈구 수치를 제외한 다른 수치들 또한 양군 간에 유의한 차이가 없었다. C-반응성단백의 수치는 양군 모두 저체온치료 이전보다 이후에 증가되었으나 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 또한 본 연구의 결과에서 치료 이전 백혈구와 혈소판 수치가 치료 후 감소된 것을 확인할 수 있었는데 이는 저체온치료가 C-반응성단백의 염증반응을 둔화시키고 백혈

구와 혈소판 수치를 감소시킨다는 Chakkarapani 등³¹⁾의 보고와 유사하다. 백혈구 수치의 경우 저체온치료 이전 양군 간 차이가 없었으나 치료 이후 비정상 발달군이 정상 발달군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 결과를 보인 것은 정상 발달군이 비정상 발달군에 비하여 백혈구 수치 증가에 대한 역제가 더 잘 이루어진 것으로 생각할 수 있다. 그러나 회귀분석 결과 백혈구 수치의 차이는 신경 발달의 예후 예측인자로 유의하지 않다는 결과를 보여 추후 더 많은 환아를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 영상학적인 예측인자로서 뇌 MRI 및 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy)은 신생아 허혈뇌증의 중증도, 신경학적 결과 및 저체온치료 후의 치료 반응결과를 잘 예측할 수 있는 것으로 받아들여지고 있다³²⁻³⁵⁾. 저자들의 연구 기관에서는 자기공명분광법을 시행하지 않고 있어 MRI 결과만을 비교하였다. 연구 결과 정상 발달군은 14명 중 3명(21.4%)만이 비정상 뇌 MRI의 소견을 보인 반면 비정상 발달군은 10명 중 10명(100%) 모두 비정상 뇌 MRI의 소견을 보여 비정상 발달군에 대한 비정상 MRI의 민감도는 100% 특이도는 78.57%로 연구된 인자들 중 유일하게 의미 있는 예측인자임을 알 수 있었다. MRI 소견을 분석해 보면 비정상 발달군은 10명 중 7명에서 뇌실질의 병변과 출혈이 동반 되었으나 3명의 영아는 실질손상 없이 경막하 출혈 소견만 보였다. 정상 발달군 중 2명은 출혈소견 없이 뇌실질의 이상소견만 보였고 1명이 경막하 출혈소견을 보였다. MRI 손상 형태에 따른 예후의 차이는 대상군의 수가 적어 예후에 대해 논하는 것에 대하여 제한이 있었다. 환아들의 뇌 병변 형태에서 환아의 뇌 실질에 병변이 있던 환아 뿐 아니라 출혈 등의 병변이 있는 환아를 포함한 비정상군에서 발달에 문제가 있는 것은 출혈도 위험인자가 될 수 있는 가능성이 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 특히 뇌출혈의 경우 MRI 시행 시기가 저체온치료 완료 이후 기간이어서 출혈 시점이 저체온치료 이전인지 치료 과정 중 혹은 재가온 과정 중인지 알기가 어려운 문제가 있다. 저체온치료 시 혈소판 감소와 혈액응고장애로 인한 혈전 및 출혈의 위험이 있다는 것은 이미 보고 되어있으며¹⁾ 최근에는 기저의 저산소허혈성뇌증에 저체온치료로 인한 출혈 경향이 부과되어 생기는 뇌손상에 대한 우려가 보고되고 있어^{36,37)} 저자들의 MRI 결과와 같이 뇌실질의 손상 소견 없이 경막하출혈의 소견만을 보인 대상군에 대하여 출혈 시점과 출혈과 관련된 저체온치료의 영향에 대한 연구도 진행되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적 연구로 해석의 제한이 있으며 많은 유사한 연구들과 같이 표본 크기가 작은 제한이 있다. 대상아들 중 외부 병원에서 출생 후 전원 된 수가 많은 이유로 출생 전 및 분만 과정, 분만 직후의 상태에 관한 정보가 완전하지 않으며 특히 아프가점수의 경우 환아의 증상과 불일치한 경우가 많아 데이터로서의 가치가 없는 것으로 판단하였다. 신경학적인 검사 방법이 대상아 전체에 같은 방법으로 적용되지 않았고 시기도 18개월에서 24개월까지 범위가 넓게 시행되었다. 단, 대부분의 대상아에게 재활의학과 진료 및 K-DST 검

사를 시행하였고 신경 발달장애군의 경우 모두 재활치료를 진행하여 K-DST와 베일리 검사, 신경 발달 검사의 결과들을 고려하여 평가하였다.

본 연구에서는 저산소허혈뇌중 신생아의 전신 저체온치료 후 신경 발달의 예후를 예측할 수 있는 요인을 알아보기 위하여 분만 및 출생과 관련한 임상적 특성과 치료 과정 중의 임상증상 및 검사결과, 치료 이전과 치료 이후의 혈액 및 생화학적 결과들을 분석하였으며 신경 발달 예후와 관련이 있는 인자로서 뇌 MRI가 가장 민감도 및 특이도가 높은 검사인 것으로 확인하였다. 그러나 MRI 결과는 치료 이전이나 치료과정 중의 상태보다는 치료 이후의 결과를 보고 예측한다는 제한점이 있다. 향후 저산소허혈뇌중 신생아의 초기 신경학적 예측인자를 찾기 위한 대규모의 전향적 무작위 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

REFERENCES

- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD003311.
- Committee on Fetus and Newborn, Papile LA, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics* 2014;133:1146-50.
- Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:140-9.
- Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Vohr BR, Hintz SR, Yolton K, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92.
- Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:558-66.
- Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F346-58.
- Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363.
- Guillet R, Edwards AD, Thoresen M, Ferriero DM, Gluckman PD, Whitelaw A, et al. Seven- to eight-year follow-up of the CoolCap trial of head cooling for neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2012;71:205-9.
- Merchant N, Azzopardi D. Early predictors of outcome in infants treated with hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2015;57 Suppl 3:8-16.
- Volpe JJ. Neonatal encephalopathy: an inadequate term for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:156-66.
- Dammann O, Ferriero D, Gressens P. Neonatal encephalopathy or hypoxic-ischemic encephalopathy? Appropriate terminology matters. *Pediatr Res* 2011;70:1-2.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
- Pierrat V, Haouari N, Liska A, Thomas D, Subtil D, Truffert P, et al. Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F257-61.
- Simon NP. Long-term neurodevelopmental outcome of asphyxiated newborns. *Clin Perinatol* 1999;26:767-78.
- van Laerhoven H, de Haan TR, Offringa M, Post B, van der Lee JH. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:88-98.
- Massaro AN. MRI for neurodevelopmental prognostication in the high-risk term infant. *Semin Perinatol* 2015;39:159-67.
- Shankaran S. Outcomes of hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates treated with hypothermia. *Clin Perinatol* 2014;41:149-59.
- Shankaran S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy. *Curr Opin Pediatr* 2015;27:152-7.
- Azzopardi D, Strohm B, Linsell L, Hobson A, Juszczak E, Kurinczuk JJ, et al. Implementation and conduct of therapeutic hypothermia for perinatal asphyxial encephalopathy in the UK: analysis of national data. *PLoS One* 2012;7:e38504.
- Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:97-102.
- Armstrong K, Franklin O, Sweetman D, Molloy EJ. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child* 2012;97:372-5.
- Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:692-700.
- Glass HC, Hong KJ, Rogers EE, Jeremy RJ, Bonifacio SL, Sullivan JE, et al. Risk factors for epilepsy in children with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res* 2011;70:535-40.
- Kwon JM, Guillet R, Shankaran S, Lupton AR, McDonald SA,

- Ehrenkranz RA, et al. Clinical seizures in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy have no independent impact on neurodevelopmental outcome: secondary analyses of data from the neonatal research network hypothermia trial. *J Child Neurol* 2011;26:322-8.
25. Goeral K, Urlesberger B, Giordano V, Kasprian G, Wagner M, Schmidt L, et al. Prediction of outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy II: role of amplitude-integrated electroencephalography and cerebral oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy. *Neonatology* 2017;112:193-202.
 26. Chandrasekaran M, Chaban B, Montaldo P, Thayyil S. Predictive value of amplitude-integrated EEG (aEEG) after rescue hypothermic neuroprotection for hypoxic ischemic encephalopathy: a meta-analysis. *J Perinatol* 2017;37:684-9.
 27. Roka A, Beko G, Halasz J, Toldi G, Lakatos P, Azzopardi D, et al. Changes in serum cytokine and cortisol levels in normothermic and hypothermic term neonates after perinatal asphyxia. *Inflamm Res* 2013;62:81-7.
 28. Massaro AN, Chang T, Kadom N, Tsuchida T, Scafidi J, Glass P, et al. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia. *J Pediatr* 2012;161:434-40.
 29. Jenkins DD, Rollins LG, Perkel JK, Wagner CL, Katikaneni LP, Bass WT, et al. Serum cytokines in a clinical trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1888-96.
 30. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
 31. Chakkarapani E, Davis J, Thoresen M. Therapeutic hypothermia delays the C-reactive protein response and suppresses white blood cell and platelet count in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F458-63.
 32. Alderliesten T, de Vries LS, Benders MJ, Koopman C, Groenendaal F. MR imaging and outcome of term neonates with perinatal asphyxia: value of diffusion-weighted MR imaging and (1)H MR spectroscopy. *Radiology* 2011;261:235-42.
 33. Shankaran S, Barnes PD, Hintz SR, Laptook AR, Zaterka-Baxter KM, McDonald SA, et al. Brain injury following trial of hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F398-404.
 34. Corbo ET, Bartnik-Olson BL, Machado S, Merritt TA, Peverini R, Wycliffe N, et al. The effect of whole-body cooling on brain metabolism following perinatal hypoxic-ischemic injury. *Pediatr Res* 2012;71:85-92.
 35. Cheong JL, Coleman L, Hunt RW, Lee KJ, Doyle LW, Inder TE, et al. Prognostic utility of magnetic resonance imaging in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: substudy of a randomized trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:634-40.
 36. Chiang MC, Lin KL, Lin JJ, Lien R. Cranial hemorrhage and outcome of neonates treated with therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Paediatr Child Health* 2018;54(Suppl 1):67.
 37. Wang D, McMillan H, Bariciak E. Subdural haemorrhage and severe coagulopathy resulting in transtentorial uncal herniation in a neonate undergoing therapeutic hypothermia. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013203080.